

Pablo ZUBIAUR,  
Miriam SAIZ  
RODRÍGUEZ,  
Marcos NAVARES,  
Gina MEJÍA,  
Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital Universi-  
tario de la Princesa

# Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15

Actualización de octubre de 2018 de la guía clínica del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*).

La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina

Los metabolitos activos son responsables del efecto terapéutico del fármaco y de su toxicidad

MIRIAM SAIZ  
RODRÍGUEZ

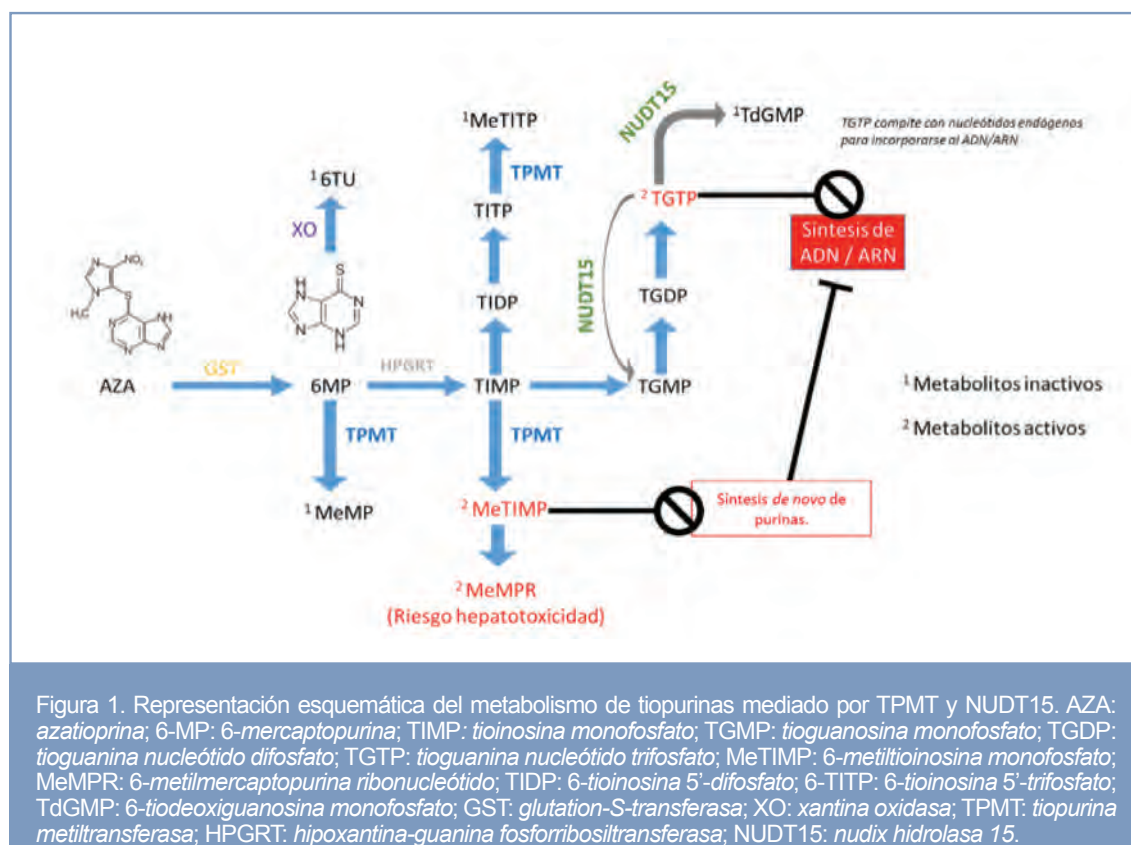
Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital  
Universitario de la Princesa

Las tiopurinas son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico. También están indicados para el tratamiento de distintos tipos de leucemias. Las tiopurinas son antimetabolitos análogos de las purinas, precursores fundamentales del ADN y ARN, esenciales para la división y crecimiento celular. Provocan la muerte celular, inhibiendo el crecimiento tumoral. En España hay dos fármacos de tipo tiopurina comercializados: 6-mercaptopurina y azatioprina (también está aprobada la tioguanina pero actualmente no está comercializada). La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina. Tras su administración, la azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina por la glutatión-S transferasa (GST). La 6-mercaptopurina es metabolizada por la tiopurina metiltransferasa (TPMT) a distintos niveles a metabolitos activos e inactivos, aunque se cree que el efecto metabólico principal es inactivante. Los metabolitos activos son responsables del efecto terapéutico del fármaco y de su toxicidad (figura 1). La reacción adversa más preocupante que pueden producir las tiopurinas es la supresión medular, por lo que tradicionalmente se recomendaba iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar la dosis gradualmente en base a la reducción de leucocitos en sangre.

Hace años, se describió que el fenotipo metabolizador de TPMT es un claro predictor de los niveles de metabolitos activos de las tiopurinas[1]. En 2011, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) publicó su guía sobre tiopurinas y ajuste de dosis de inicio en función del fenotipo metabolizador de TPMT. En esta guía se recomendaba reducir la dosis inicial cuando el paciente portaba alelos de pérdida de función de la enzima, con el objetivo de reducir la incidencia de toxicidad hematológica [2]. Desde entonces, el genotipado de TPMT se ha implementado en la práctica clínica en muchos centros [3]. En octubre de 2018, el CPIC publicó una actualización de la guía clínica [4]. En esta nueva versión, se mantiene el fenotipo de TPMT para el ajuste de dosis de tiopurinas y se incluye un nuevo marcador, NUDT15. Este gen codifica para la enzima nudix hidrolasa 15, que también participa en el metabolismo de las tiopurinas. Esta enzima actúa en sentido contrario al mecanismo de acción de las tiopurinas al transformar sus metabolitos activos en inactivos o en otros metabolitos intermedios (figura 1). El fenotipo metabolizador de NUDT15 es también un firme predictor de los niveles de metabolito activo.

Los polimorfismos de *TPMT* más relevantes en población española, por su prevalencia y/o impacto funcional, son: *TPMT\*2* (rs1800462,

Los polimorfismos de TPMT más relevantes en población española, son todos de pérdida de función y están presentes en casi el 100% de sujetos mutados en España



0,9%), \*3B (rs1800460, 4,2%), \*3C (rs1142345, 4,2%) y \*4 (rs1800584, <1%). El polimorfismo *TPMT*\*3A incluye simultáneamente \*3B y \*3C. En cuanto a *NUDT15*, el polimorfismo más relevante es *NUDT15*\*3 (rs116855232, <1%). Los polimorfismos descritos anteriormente son todos de pérdida de función y están presentes en casi el 100% de sujetos mutados en España.

De acuerdo con estos alelos, se clasifica a cada paciente, según su genotipo, en un fenotipo metabolizador: normal (NM) cuando el paciente porta dos alelos funcionales (genotipo

\*1/\*1), intermedio (IM) cuando el paciente tiene un alelo funcional y otro de pérdida de función (por ejemplo, genotipo \*1/\*2) o lento (PM) cuando el paciente porta dos alelos de pérdida de función (por ejemplo, genotipo \*2/\*2). En población caucásica, el 90% de los sujetos son NM, el 10% IM y 0,3% PM. En la tabla 1, se indica cómo se asignan los fenotipos en función del genotipo. En la tabla 2 se describe las recomendaciones del CPIC de ajuste de dosis de tiopurinas en función del fenotipo metabolizador combinado de TPMT y *NUDT15*.

**Tabla 1.** Asignación del fenotipo metabolizador de TPMT y *NUDT15* de acuerdo con los polimorfismos genotipados en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

TPMT	NUDT15
Fenotipo Normal (NM) *1/*1	Fenotipo Normal (NM) *1/*1
Fenotipo Intermedio (IM) *1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Fenotipo Intermedio (IM) *1/*3
Fenotipo Lento (PM) *2/*2, *2/*3A, *2/*3B, *2/*3C, *2/*4, *3A/*3A, *3A/*3B, *3A/*3C, *3A/*4, *3B/*3B, *3B/*3C, *3B/*4, *3C/*3C, *3C/*4, *4/*4	Fenotipo Lento (PM) *3/*3

**Tabla 2.** Recomendación de dosis de inicio de tiopurinas de acuerdo con el fenotipo metabolizador combinado de TPMT y NUDT15

		NUDT15		
		NM	IM	PM
TPMT	NM	Dosis estándar <sup>1</sup>	Dosis reducida <sup>2</sup>	Tratamiento alternativo <sup>4</sup>
	IM	Dosis reducida <sup>2</sup>	Dosis reducida <sup>2,3</sup>	Tratamiento alternativo <sup>4</sup>
	PM	Tratamiento alternativo <sup>4</sup>	Tratamiento alternativo <sup>4</sup>	Tratamiento alternativo <sup>4</sup>

*1 Dosis estándar: comience el tratamiento con dosis habitual de azatioprina (2-3 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.*

*2 Dosis reducida: comience el tratamiento con un 30-80% de la dosis habitual de azatioprina (0,6-2,4 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (0,45-1,2 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2-4 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.*

*3 Vigile especialmente de cerca la aparición de mielosupresión en pacientes con fenotipo intermedio combinado para TPMT y NUDT15.*

*4 Tratamiento alternativo: para enfermedades no malignas utilice otro tratamiento alternativo; para patología cancerosa, considere una reducción de dosis al 10% de la dosis estándar inicial tres veces a la semana y ajuste en función del grado de mielosupresión, dejando 4-6 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.*

El ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite prescribir con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de las tiopurinas mientras se mantiene su eficacia

El ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite: a) dar dosis estándar de inicio a pacientes que van a tolerar bien la terapia (fenotipo metabolizador normal), b) reducir la dosis de aquellos pacientes que tolerarían mal la dosis de inicio estándar (fenotipo metabolizador intermedio) y c) evitar el uso de estos fármacos o reducir drásticamente su dosis en aquellos pacientes que vayan a tolerar muy mal la terapia (fenotipo metabolizador lento). En consecuencia, se prescribe con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de las tiopurinas mientras se mantiene su eficacia.

No obstante, estos polimorfismos no explican el 100% de la variabilidad en la respuesta a tiopurinas, por lo que se debe seguir vigilando la respuesta del paciente. Es recomendable la

realización de recuentos sanguíneos frecuentes (semanales en el primer mes, quincenales hasta los 3 meses y posteriormente mensuales) y reducir la dosis si aparece leucopenia. Si esto ocurre, se recomienda a los clínicos que lo notifiquen al Servicio de Farmacología Clínica para realizar un estudio más exhaustivo de los polimorfismos del paciente.

En el Servicio de Farmacología Clínica se han analizado desde 2006 hasta la fecha un total de 646 pacientes, de los cuales 45 eran portadores de algún polimorfismo inactivante de TPMT (7%). Recientemente, y tras la actualización de la guía, se ha incluido el genotipado de rutina de NUDT15, por lo que todos los Servicios que lo requieran pueden solicitar el genotipado de ambos genes para el manejo de sus pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28:973-83.
2. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui C-H, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89:387-91.
3. Weitzel KW, Smith DM, Elsey AR, Duong BQ, Burkley B, Clare-Salzler M, et al. Implementation of Standardized Clinical Processes for TPMT Testing in a Diverse Multidisciplinary Population: Challenges and Lessons Learned: Implementation of Standardized Clinical
4. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT 15 Genotypes: 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105:1095-105.